Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Die Prüfung von Heparin und ähnliche Stoffe enthaltenden externen Präparaten im Hämatomresorptionstest

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Georg Economou
aus Sigmaringen

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547604_0106

Aus der Hautklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Schneider

Die Prüfung von Heparin und ähnliche Stoffe enthaltenden externen Präparaten im Hämatomresorptionstest

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Georg Economou
aus Sigmaringen

1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. W. Graumann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Tronnier

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Schneider

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung 1

II. Die Physiologie des normalen und geschädigten Gewebes 2

III. Einführung in die Fragestellung 4

IV. Zusammenfassung bisheriger Ergebnisse klinischer und experimenteller Untersuchungen mit Heparin und Heparinoiden 5

V. Eigene Untersuchungen 6

1. Apparaturen 6

2. Substanzen 6

3. Versuchsgut- und Anordnung 8

VI. Auswertung der Versuchsergebnisse 15

A. Halbwertszeiten 15

B. Signifikanz 16

VII. Diskussion der Untersuchungsergebnisse 17

VIII. Zusammenfassung 19

Literaturverzeichnis 20

I. EINLEITUNG

Percutane Behandlungsmethoden haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, nachdem durch zahlreiche klinische Untersuchungen ein therapeutischer Effekt verschiedener Medikamente bei lokaler Applikation wahrscheinlich gemacht werden konnte. Diese Behandlungsart hat aber erst dann ihre volle Berechtigung, wenn auch durch ausreichende experimentelle Untersuchungen eine Penetration und Resorption von Wirkstoffen nachgewiesen werden kann.

II. DIE PHYSIOLOGIE DES NORMALEN UND GESCHÄDIGTEN GEWEBES

Die Bedeutung einer Eukolloidität, unter der die Gesamtheit von Isotonie, Isoionie, Isothermie und Isoonkie zu verstehen ist, für das Gewebe hat besonders Schade (zit. nach Roesner 36) hervorgehoben. Durch mechanische, chemische, endokrine, nervale und toxische Einflüsse kann es zu einer Änderung - Dyskolloidität - dieses Zustandes kommen.

Wesentlich für die Gesunderhaltung der Gewebe ist eine intakte Kreislauffunktion. Den Vorstellungen von Rickers und Hauffes (zit. nach Schoenfeld-Schneider 44) entsprechend stellen wir heute den großen zentralen Gefäßen die Endstrombahn gegenüber. Nach Letterer (26) spielt diese Endstrombahn, bestehend aus Arteriole, Kapillare und Venole eine bestimmende Rolle für die lokale Kreislaufstörung. Vasokonstriktoren über den Sympathikus und Vasodilatatoren über den Parasympathikus verengern bzw. erweitern die arteriellen Blutbahnen, die neben der nervalen u.a. auch einer chemischen Beeinflussung zugängig sind.
Nach dem Rickerschen Stufengesetz führen schwache und schwächste Reize zu einer Gefäßerweiterung mit vermehrter Blutzufuhr, während starke Erregung eine lähmende Wirkung zur Folge hat.
Maßgebend für den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe ist der Blutdruck, der onkotische sowie der osmotische Druck. Die Druckdifferenz zwischen Blut- und Gewebsmilieu bestimmt die Menge der transsudierenden Flüssigkeit. Wird diese gesteigert, kommt es zum Ödem, während Stromverlangsamung, Druckänderung und Permeabilitätssteigerung zu Erythro- und Leukodiapedese führen.
Neben den rein physiko-mechanischen und chemisch-toxischen auf die Kapillarwand und ihre Durchlässigkeit wirkenden Ursachen spielen wie bereits erwähnt die sympathiko-konstriktorischen und parasympathiko-dilatatorischen Einflüsse die entscheidende Rolle.

Kreislaufstörungen und in Verbindung damit verschlechterter Stoffaustausch zwischen Zellen und Gewebsflüssigkeit führen zu Ernährungsstörungen von Zellen und zur Schädigung von Fasern. So kann es bei langandauernden Noxen neben Zelluntergang, Nekrobiose, Verfettung und Faserdegeneration zu azellulärer Faserneubildung kommen (26).

Bollinger (zit. bei Roesner 36) sieht in der Bildung von Granulationsgewebe die Reaktion des Mesenchyms auf eine Diapedese. Dieses Granulationsgewebe kann sich nach Ausschaltung der Schädigung zurückbilden oder bei Fortbestehen derselben in das irreversible Bindegewebe umwandeln.

Nach Saegesser (38) ergeben sich für das Endstrombahngebiet folgende Auswirkungen einer Stress-Einwirkung: nach einer anfänglichen allgemeinen Vasodilatation kommt es zu einer reaktiven Vasokonstriktion; während sich der metarterioläre und präkapilläre Sphinkter schließen, öffnet sich der arteriolo-venulöse Shuntweg. Retrograd wird nun durch diese arteriovenösen Anastomosen das venöse Blut stärker arterialisiert und die Kapillaren und Metaarteriolen von der venösen Seite her gefüllt. Da hier ein Sphinkter fehlt, ist die Folge Austritt von Plasma und zelligen Blutbestandteilen. Illig (zit. nach Blumensaat (2)), der die lokalen Kreislaufstörungen in vasomotorische und nichtvasomotorische einteilt, hält nur die ersteren für pharmakologisch beeinflußbar.

III. EINFÜHRUNG IN DIE FRAGESTELLUNG

Die vorliegende Arbeit soll an Hand der Resorptionsgeschwindigkeit experimentell gesetzter Hämatome einen Beweis für den Abbau "substantieller" Gewebsbestandteile durch percutan applizierte Medikamente erbringen und zu folgenden Fragen Stellung nehmen:

1. Hat eine percutane Applikation von Medikamenten einen nachweisbaren therapeutischen Effekt?
2. Welche Wirkstoffe bzw. Kombinationen von Wirkstoffen sind für eine Oberflächentherapie geeignet?
3. Welche Krankheitsbilder sind einer solchen Therapie zugängig? und
4. gelingt es, durch einen Modellversuch die Resorption "geformter" Bestandteile im Gewebe nachzuweisen?

IV. ZUSAMMENFASSUNG BISHERIGER ERGEBNISSE KLINISCHER UND EXPERIMENTELLER UNTERSUCHUNGEN MIT HEPARIN UND HEPARINOIDEN

Berichte über die erfolgreiche Anwendbarkeit von Heparin- und Heparinoid-Salben sind zahlreich. Klinische Erfahrungen haben eine transcutane Resorption dieser Wirkstoffe nahegelegt. Wiederholt haben in den letzten Jahren und Jahrzehnten auch experimentelle Beiträge zu diesem Thema die Frage nach dem Penetrations-Wirkungsmechanismus zu klären versucht.

Heparin, 1916 von Mc Lean aus Leberextrakten isoliert, und aus denselben Bausteinen bestehend wie die Mucoitinschwefelsäure - Glucuronsäure und Glucosamin - ist ein aus tierischen Organen gewonnener Wirkstoff, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabsetzt. Hierzu muß es im Körper an einen spezifischen Eiweiß-Körper (Heparinkomplex) gebunden sein (27).

Heparinoide sind dagegen synthetische Verbindungen mit heparinähnlicher Wirkung, deren Ausgangsstoffe Polysaccharide aus dem Tier- und Pflanzenreich sind.

Neben der blutgerinnungshemmenden Wirkung (5, 7, 9, 18, 33, 39, 40, 45, 47 a, 49) haben Heparin und Heparinoide auch fibrinolytische (5, 6, 14, 19, 37) und lipolytische (5) Eigenschaften. Außerdem hemmen sie die Hyaluronidase (6) und fördern die Resorption (15, 50). Ebenso konnte nach Heparingaben bzw. Einreibungen ein Anstieg der menschlichen eosinophilen Granulocyten im Blut nachgewiesen werden (3, 48). Auch eine antiphlogistische Wirkung von Heparin und Heparinoiden verschiedener Herkunft wird beschrieben (24).
Die gute Beeinflußbarkeit von Hämatomen, die im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen besonders interessiert, ist sowohl experimentell z.B. durch histologische Schnitte (42 b) als auch wiederholt klinisch nachgewiesen worden (1, 28, 32).

V. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

METHODIK

1. Verwendete Apparaturen

Um den Abbau "geformter" Bestandteile im Gewebe demonstrieren zu können, wurde ein Gerät entwickelt, mit dessen Hilfe die Erzeugung definierter Hämatome möglich ist.

In der Hauptsache besteht die Apparatur aus einer Wasserstrahlpumpe, einer Woolf' schen Flasche (Inhalt 1, 5 l), einem Manometer und einem Verteiler mit drei Saugglocken, die einen Durchmesser von 2 cm aufweisen und mit einem 1 cm breiten Rand auf der Haut aufsitzen; durch Anlegen eines Unterdruckes von 17 Torr läßt sich in einer Zeit von 3 - 3, 5 Minuten ein deutliches und remissionsphotometrisch meßbares Hämatom erzeugen (52).

2. Verwendete Substanzen

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, umfaßt die Auswahl Präparate mit im wesentlichen drei unterschiedlichen Substanzgruppen, nämlich a) Heparin und Heparinoide, b) Roßkastanienextrakt und c) entzündungshemmende Wirkstoffe.
Zu den aufgeführten Präparaten wurde die Salbengrundlage zu Nr. 1 und ein unbehandeltes Kontrollfeld geprüft.

Tabelle 1. Geprüfte Präparate. Zusammensetzung nach Angabe der Hersteller

Nummer	Zusammensetzung	Bemerkung
1	Organo-Heparinoid 1 g/100 g Salbe	
2	Salbengrundlage zu Nr. 1	
3	Heparinoid 5000 HDB-E u. 15000 I.E. Hyaluronidase/ 100 g Salbe	
4	Roßkastanienextrakt 42 mg und Vit. B_1 1.4 mg/100 g Salbe	
5	Phenopyrazon 5 g und Rutin 1 g/100 g Salbe sowie Glykoside aus Scilla, Convallaria, Oleander u. Adonis	
6	Heparin 5000 I.E. Extraktum Hippocastani 1 g und Hametum-Extr. 25 g/100 g Salbe	
7	Aescin-Flavonol-Phosphatid-Komplex 10 g u. Propylenglykol 10 g/100 g 65%igen Isopropylalkohol	flüssiges Präparat
8	Synthetisches Heparinoid 1 g/100 g Salbe	
9	Phenylbutazon 5 g/100 g Salbe	

3. Versuchsgut- und Anordnung

Bei 18 hautgesunden Versuchspersonen wurden in einem 10 cm breiten Abstand von der Wirbelsäule insgesamt 10 Hämatome auf die oben beschriebene Weise gesetzt. Die Lage der Meßfelder wurde von kranial nach kaudal von einem Probanden zum anderen gewechselt.
Sobald nach circa 3 Minuten die durch den Unterdruck entstandene reaktive Hyperämie abgeklungen war, wurden die Hämatome remissionsphotometrisch bestimmt. Anschließend wurden dann die Salben in gleicher Menge (0,1 g) auf die markierten Hautfelder aufgetragen und bis zum Verschwinden einmassiert. Nach 24 Stunden und dann täglich bis zu 9 Tagen wurde die Messung und nachfolgende Einreibung der Testpräparate wiederholt.

Die Versuchsergebnisse und deren Mittelwerte für die Präparate 1 und 3 sowie für die Salbengrundlage von Nr. 1 und die unbehandelten Kontrollen finden sich in den Tabellen 2 - 5. Die Ergebnisse sind außerdem in Abb. 1 graphisch dargestellt.

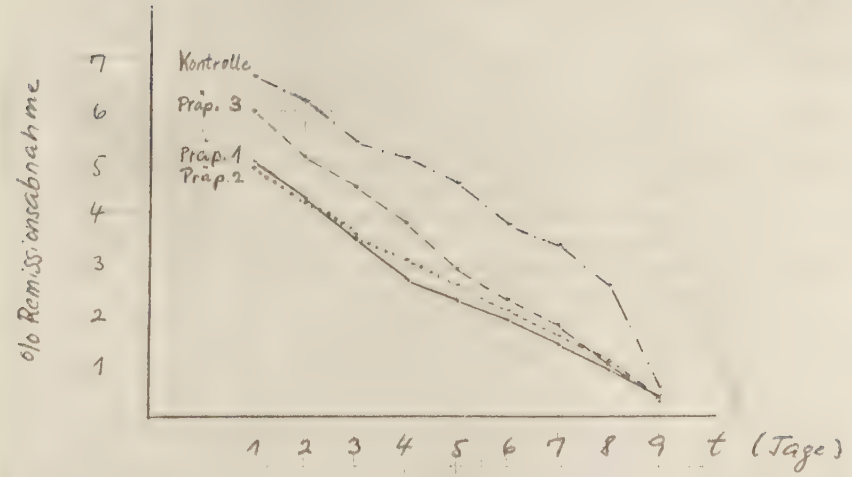

Abb. 1 Mittlere Verlaufskurven für die Hämatomresorptionszeiten der Präparate 1, 2, 3 und der zugehörigen Kontrollfelder

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Vps 1	4.0	3.5	1.0	0.5	0.5	0 5	0.5	0	0	0/0 Remis-sionsabn.
2	5.5	5.5	5.0	3.5	3.0	2.0	1.5	0.5	0	
3	6.0	5.5	5.0	5.0	4.5	4.0	3.0	2.5	1.5	
4	5.0	4.5	4.0	3.5	3.0	3.0	3.0	2.0	0	
5	5.5	5.0	4.5	4.0	3.5	3.0	1.5	1.0	0	
6	2.0	1.5	1.0	0.5	0	0	0	0	0	
7	4.0	4.0	3.5	3.5	3.0	2.5	2.5	1.5	1.5	
8	3.5	3.5	3.0	2.0	2.0	0.5	0	0	0	
9	7.0	5.0	4.0	3.5	3.0	2.5	1.5	1.0	0	
10	4.0	2.5	2.0	1.0	0.5	2.5	2.0	1.5	0	
11	4.0	3.5	3.0	2.0	1.5	1.0	0.5	0	0	
12	5.5	4.5	3.5	2.0	2.0	1.5	1.0	0.5	0	
13	5.5	4.5	4.5	3.0	2.5	2.0	1.0	1.0	0	
14	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	0.5	0.5	0	0	
15	7.5	7.0	6.5	5.5	5.5	5.0	4.0	3.5	3.5	
16	6.0	4.0	3.0	1.0	1.0	0	0	0	0	
17	5.0	4.5	4.0	3.5	3.0	2.0	1.5	1.0	0	
18	6.0	5.0	3.0	2.9	1.5	1.0	1.0	0.5	1.0	
MW	4.97	4.25	3.50	2.69	2.28	1.86	1.39	0.91	0.42	

Tabelle 2. Versuchsergebnisse für Präparat 1

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Vps.1	3.5	3.0	2.0	1.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0	o/o Remissionsabn.
2	6.0	5.5	4.0	3.5	3.0	2.5	1.5	1.5	0	
3	7.0	6.5	5.0	4.5	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	
4	5.5	5.0	4.0	3.5	3.0	3.0	3.0	1.5	0	
5	5.0	5.0	4.5	4.0	3.5	3.0	1.5	1.0	0	
6	1.5	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
7	2.0	2.0	2.0	1.5	0.5	0.5	0	0	0	
8	5.0	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.5	0	
9	5.0	2.5	3.0	3.0	3.0	2.0	1.5	1.0	0	
10	6.5	6.0	5.5	4.0	2.0	1.5	1.0	0	0	
11	5.0	4.9	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	1.9	0	
12	5.5	4.5	4.5	4.0	3.0	2.0	1.0	1.0	0	
13	4.0	4.0	3.5	3.5	3.0	3.0	1.5	1.0	0	
14	7.0	6.5	5.5	5.0	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	
15	4.5	2.0	1.5	2.0	1.0	0	0	0	0	
16	5.0	4.5	4.0	4.0	3.5	3.0	2.5	2.0	0	
17	5.5	5.5	3.0	2.5	2.5	2.5	2.0	1.5	0	
18	5.0	4.0	3.5	3.5	2.5	1.5	1.0	0.5	0	
MW	4.92	4.28	3.58	3.17	2.56	2.08	1.56	1.11	0.31	

Tabelle 3. Versuchsergebnisse für die Salbengrundlage

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Vps. 1	5.0	4.5	4.5	2.0	1.5	0.5	0.5	0	0	% Remissionsabn.
2	9.0	9.0	7.0	6.5	5.0	3.5	3.0	1.0	0	
3	5.0	4.5	4.0	3.5	3.0	2.1	1.5	1.0	1.0	
4	6.5	6.0	5.5	5.0	5.0	3.5	3.5	2.5	0	
5	7.0	6.5	6.0	5.0	4.5	3.5	3.0	1.5	0	
6	8.0	7.0	7.0	6.0	4.5	3.5	3.0	2.5	2.0	
7	5.0	5.0	4.5	4.5	3.0	2.5	2.0	1.0	0.5	
8	4.0	3.5	3.5	1.5	1.0	0.5	0	0	0	
9	7.5	6.5	4.0	3.5	3.0	2.5	1.5	1.0	0	
10	5.5	2.5	2.0	2.0	1.5	5.0	1.5	1.0	0.5	
11	4.5	4.0	3.5	2.0	1.5	1.0	1.0	0	0	
12	6.5	4.5	4.0	2.0	1.5	1.0	0.5	0.5	0	
13	4.0	2.5	2.5	2.5	2.0	1.0	0.5	0.5	0	
14	4.0	3.5	3.5	3.5	3.0	2.5	2.0	1.0	0	
15	8.0	7.5	7.0	6.0	4.0	3.5	3.0	2.0	1.5	
16	6.0	3.0	2.5	2.0	1.0	0	0	0	0	
17	6.0	5.5	5.0	4.5	3.0	2.5	2.0	0	0	
18	6.5	6.0	6.0	3.5	3.5	3.5	3.0	2.0	1.0	
MW	6.0	5.08	4.53	3.75	2.87	2.33	1.75	0.97	0.36	

Tabelle 4. Versuchsergebnisse für Präparat 3

Tage	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Vps.1	8.0	7.5	5.0	4.5	4.5	4.0	4.0	4.0	0	o/o Remis-sionsabn.
2	7.0	7.0	6.0	5.5	5.5	5.5	5.0	4.5	0	
3	6.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.0	4.0	0	0	
4	8.0	7.5	7.0	6.5	6.0	5.5	5.5	5.5	0	
5	7.0	7.0	7.0	6.5	5.0	4.5	4.5	4.5	4.0	
6	6.5	6.5	6.0	6.0	5.5	4.5	4.0	3.0	3.0	
7	5.0	3.0	3.0	2.5	1.5	1.5	0	0	0	
8	7.0	7.0	6.5	5.0	4.5	3.5	3.0	2.0	0	
9	2.3	1.5	1.5	1.5	1.0	2.0	1.5	1.0	0	
10	8.3	8.0	6.5	5.5	5.0	3.0	3.5	0	0	
11	6.5	5.5	4.5	4.5	4.0	3.5	3.0	2.5	0	
12	6.0	5.5	5.0	4.5	3.5	3.0	2.0	2.0	0	
13	8.0	8.0	7.0	6.5	6.0	4.3	4.0	3.5	0	
14	8.0	7.5	7.0	6.5	6.0	6.0	5.5	5.0	5.0	
15	7.0	6.5	5.5	4.5	4.5	0	0	0	0	
16	6.0	5.5	5.0	5.0	4.5	4.5	4.0	4.0	0	
17	6.0	5.5	4.0	5.5	4.0	3.5	3.0	2.0	0	
18	7.0	6.5	6.0	6.0	5.5	4.5	4.0	4.0	0	
MW	6.67	6.17	5.44	5.11	4.56	3.81	3.36	2.61	0.60	

Tabelle 5. Versuchsergebnisse für die Kontrollfelder

Diskussion

Vergleicht man die Verlaufskurven der Tabelle 1, so fällt auf, daß am 3. und 4. Tag nach der Salbenapplikation die wirkstoffhaltigen Präparate einen steileren Abfall, d.h. eine raschere Resorption der Hämatome zeigen, während in den ersten und letzten Tagen des Versuches die Kurven näher beieinanderliegen.
Auch die Salbengrundlage erweist sich als resorptionsaktiv.

VI. AUSWERTUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

A. BERECHNUNG DER HALBWERTSZEITEN

Ausgehend von der Annahme, daß der Unterschied in der Remissionsabnahme der Haut in Abhängigkeit von der Zeit eine angenäherte Exponentialfunktion darstellt, kann die Halbwertszeit (HWZ) als charakteristische Größe für das Abklingen der Reaktion angesehen werden. Zu ihrer Errechnung wurde der Anstieg bzw. Abfall der Kurve zwischen zwei Meßpunkten ausgewertet. Zu den Einzelheiten der Berechnung, die an der Datenverarbeitungsanlage der Universität Tübingen durchgeführt wurden, sei auf frühere Ausführungen verwiesen (14).
Das Ergebnis dieser Berechnung ist in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6. Mittelwerte der Halbwertszeiten

Kontrolle		7, 89	Tage
Präparat	1	3, 83	"
	2	4, 52	"
	3	4, 05	"
	4	4, 60	"
	5	4, 30	"
	6	4, 96	"
	7	4, 67	"
	8	5, 01	"
	9	4, 14	"

Diskussion

Aus der oben stehenden Tabelle ist folgendes Ergebnis ersichtlich:

1. Die stärkste Remissionsabnahme zeigt Präparat 1, ein Organo-Heparinoid, ein aus tierischen Organen isoliertes saures Mucopolysaccharid.

2. In der Rangordnung folgen dem Präparat 1 das Präparat 3, eine Heparinoid-Luronase-Salbe, ferner Präparat 9 und 5, die beide einen entzündungshemmenden Wirkstoff enthalten.

3. Auch die Grundlagen-Salbe zeigt eine beschleunigte Remissionsabnahme, die in der Größenordnung sogar über der verschiedener wirkstoffhaltiger Testpräparate liegt.

4. Keinen nennenswerten Effekt zeigen Präparat 4, das Roßkastanienextrakt und Vit B_1 enthält, Präparat 6, heparinhaltig, Präparat 7, das als einziges in flüssiger Form vorlag und einen Aescin-Flavonol-Phosphatid-Komplex enthält, sowie Testsalbe 8, ein synthetisches Heparinoid.

5. Die Kontrollfelder weisen in der Versuchsreihe die geringste Remissionsabnahme d.h. Resorption der Hämatome auf.

B. SIGNIFIKANZ-PRÜFUNG

Bei der Überprüfung im t-Test ergab sich keine Signifikanz. Es sei jedoch in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, das eine derartige Auswertung, bei der das Verhältnis der Meßwerte zueinander bei jeder einzelnen Versuchsperson berücksichtigt werden muß, eher zu streng ist, weil sich Abweichungen aus der Lokalisation der einzelnen Meßfelder am Rücken des jeweiligen Probanden ergeben, die jedoch durch den Wechsel der Felder innerhalb der gesamten Gruppe ausgeglichen werden können.

VII. DISKUSSION DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

Die Behandlung von Beinleiden, wie postthrombotisches Syndrom, varicöser Symptomenkomplex und Ulcus cruris mit ihren vielfältigen Beschwerden und Komplikationen und den als Folgeerscheinungen auftretenden entzündlichen Veränderungen im Sinne der Varico- und Thrombophlebitis mit Heparin, Heparinoiden, Roßkastanienextrakt und entzündungshemmenden Stoffen sind Gegenstand sehr zahlreicher klinischer (5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 32, 36, 39, 41, 42 a u. b, 43, 46, 51, 53) und experimenteller (4, 7, 13, 18, 19, 20, 31, 33, 34, 35, 40, 47 a und b, 48, 49, 50, 54, 55) Untersuchungen geworden.

Mit Hilfe von histologisch-histochemischen Untersuchungen (25, 30, 42 b), Isotopenverfahren (13) und verschiedenen funktionellen Tests (4, 5, 7, 31, 33, 45) ist es gelungen, das Eindringen und die Verteilung bestimmter Wirkstoffe durch die Haut und Subcutis zu objektivieren. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die Arbeiten von Stüttgen et al. (47 a und b, 48), die nach großflächiger Anwendung von Heparin- und Heparinoid-Salben Veränderungen des Gerinnungspotentials und einen Anstieg der Bluteosinophilen beim Menschen feststellen konnten, so daß bei percutaner Applikation derartiger Wirkstoffe neben einem rein lokalen Effekt über Haut und Subcutis auch ein "Systemeffekt" über das Gefäßsystem und viscero-cutane Reflexbögen zu diskutieren ist. In unserem Falle würde das bedeuten, das allenfalls eine gewisse kombinierte Wirkung durch Summation der einzelnen Salbeneffekte aufgetreten sein kann. Die jeweils auf ein umschriebenes Hämatom aufgetragene Salbenmenge war sicherlich zu gering, um einen "Allgemeineffekt" zu bewirken.

Der Vergleich der Mittelwerte in den Tabellen 2 - 5 läßt erkennen, daß die Auswertung mit Angaben der HWZ (Tabelle 6) die größere Differenz ergibt. Danach zeigten einige heparinoidhaltige Salben die besten Resorptionszeiten, während die unbehandelten Kontrollfelder die längsten Remissions-

zeiten aufwiesen.

Relativ gute Resorptionszeiten wiesen auch zwei Präparate mit entzündungshemmenden Wirkstoffen auf.

In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Spohn und Peschel (45) fanden auch wir für die Salbengrundlage zu Präparat 1 beschleunigte Remissionsabnahmen. Diese Verfasser stellten bei ihren Untersuchungen über die percutane Beeinflußbarkeit der Blutgerinnung durch eine Organo-Heparinoid-Salbe, die unserem Präparat 1 entspricht, einen gerinnungshemmenden Effekt der zugehörigen Salbengrundlage fest, der noch über dem der wirkstoffhaltigen Salbe lag. Sie sehen die Erklärung darin, daß die Salbengrundlage eventuell Glycerinstoffe enthält, die nach Eichholtz die Gerinnung ebenfalls hemmen.

Auf Grund der Untersuchungsergebnisse lassen sich die eingangs gestellten Fragen wie folgt beantworten:

1. Die percutane Applikation bestimmter Wirkstoffe hat über den Massage-Effekt hinaus eine nachweisbare therapeutische Wirkung.

2. Heparinoid-haltige Salben sowie Präparate mit entzündungshemmenden Substanzen zeigten die beste Wirkung.

3. Unseren Befunden nach eignen sich für eine percutane Therapie oberflächennahe Hautaffektionen.

4. Der Modellversuch ist geeignet, die Resorption fester Gewebsbestandteile nachzuweisen.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

An 18 hautgesunden Probanden wurden acht verschiedene percutan anzuwendende Präparate gegen eine Salbengrundlage und eine unbehandelte Kontrolle in ihrer Wirkung auf die Resorption eines experimentellen Hämatoms untersucht.

1. Am wirksamsten erwies sich in erster Ordnung eine Organo-Heparinoid-Salbe, in zweiter Ordnung eine Heparinoid-Salbe mit Zusatz von Hyaluronidas, des weiteren 2 Präparate mit den entzündungshemmenden Stoffen Phenylbutazon und Phenopyrazon.

2. Die Massage zeigte einen gewissen Effekt, so daß derartige Präparate in der Praxis besser einmassiert als nur aufgetragen werden sollten.

3. Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen können wir sagen, daß besonders oberflächennahe Hautaffektionen einer Percutan-Therapie zugängig sind.

4. Die Versuchsanordnung ist geeignet, transcutan anzuwendende Präparate vergleichend zu prüfen. Eine Signifikanz der Werte ergab sich aus versuchstechnischen Gründen, die oben näher erläutert wurden, nicht.

Herrn cand. rer. nat. H. Frick und Herrn cand. rer. nat. E. Schmolz danken wir für die Durchführung der Berechnung der Halbwertszeiten mit der Datenverarbeitungsanlage der Universität Tübingen.

LITERATURVERZEICHNIS

(1) Blank, K.-H.

Erfahrungsbericht über Lasonil.
Der Landarzt 24, 1042-1044, 1965

(2) Blumensaat, J.
Der heutige Stand der Lehre vom Sudeck-Syndrom.
Springer Verlag 1956

(3) Braunsteiner, H., O. Potuzek und N. Thumb

Über die Beeinflussung der Eosinophilen durch Heparin.
Acta haemat. 22, 153-159, 1951

(4) Brunner, O.

Der Heparintoleranztest nach Hirudoid-Einwirkung.
Gynaecologia 138, 13-20, 1954

(5) Brüster, H.

Untersuchungen zum Nachweis der percutanen Resorption von Heparinoiden.
Klin. Wschr. 13, 766-770, 1966

(6) van Canegham, P., R. Marz und H.W. Spier

Beziehungen zwischen Hyaluronidasehemmung und der anticoagulierenden Wirkung von Heparin und Heparinoiden.
Arch. exp. Path. Pharm. 227, 149-160, 1955

(7) Chyla, G.

Klinische und experimentelle Erfahrungen mit Hirudoid.
Dtsch. med. Wschr. 79, 372-374, 1954

(8) Diekhof, H.

Lasonil.
Hippokrates 16, 653-655, 1964

(9) Diekmann, C.

Hirudoid zur Behandlung thrombotischer Prozesse in der Schwangerschaft und im Wochenbett.
Med. Klin. 29, 798-799, 1951

(10) Ellerbroek, U.

Über die äußerliche Behandlung der akuten oberflächlichen Thrombophlebitis.
Med. Welt 52, 2811-2813, 1964

(11) Eysholdt, K.G.

Hirudoid in klinischer Anwendung.
Med. Klin. 4, 148-150, 1954

(12) Gollnik, N.

Heparinoid und Hyaluronidase als blutgerinnungshemmende Wirkstoffe in einem neuartigen antithrombotischen Externum.
Med. Welt 3, 152-154, 1961

(13) Götz, H. und H.W. Pabst

Isotopenuntersuchungen über die Wirkung von Polyaethylensulfonsaurem Natrium.
Arzneimittel-Forsch. 5, 654-656, 1966

(14) Halse, Th.

Aktivierung der Fibrinolyse und Thrombolyse durch Polysaccharidschwefelsäureester.
Arzneimittel-Forsch. 6, 574-582, 1962

(14) Hebert, U.-M.

Die Prüfung von Heparin und ähnliche Stoffe enthaltenden externen Präparaten im Quaddelresorptionstest.
Inaug. Diss. Tübingen 1968

(15) Heite, H.J.

Untersuchungen zum Mechanismus der Quaddelresorption.
4. Mittlg., Derm. Wschr. 136, 845-851, 1957

(16) Heidelmann, G. und E.-G. Preuss

Beitrag zum Problem der arteriovenösen Durchblutungsstörung der Gliedmassen.
Münchn. med. Wschr. 32, 1025-1028, 1955

(17) Hofmann, W.A.

Erfahrungen mit Butazolidinsalbe.
Dtsch. med. J. 12, 593-594, 1964

(18) Holzknecht, F.

Klin. und experim. Erfahrungen mit der Hirudoidsalbe.
Schweiz. med. Wschr. 84, 254, 1954

(19) Jestädt, R. und G. Schlüter

Tierexperimentelle Untersuchungen zur percutanen Thrombolyse mit einer neuen synthetischen Heparinoidsalbe.
Med. Welt 6, 297-299, 1964

(20) Jürgens, J.

Zur Frage der percutanen Resorption von Heparinoiden.
Arzneimittel-Forsch. 8, 875-878, 1964

(21) Kaufhold, N.

Zur Therapie mit einer entzündungswidrigen Salbe in der Unfallambulanz.
Landarzt 40, 874-875, 1964

(22) Koch, R.

Erfahrungen mit einer lokalen Butazolidin-Behandlung in einer dermatologischen Praxis.
Hippokrates 16, 672-673, 1963

(23) Krieg, E.

Lasonil in der Praxis.
Med. Welt 52, 2783-2784, 1960

(24) Lauenstein, K., H. Friedrich und G. L. Haberland

Über die antiphlogistische Wirkung von Heparin und Heparinoiden.
Med. exp. 6, 200-204, 1962

(25) Lindner, J.

Die percutane Resorption von Heparin.
Med. Klin. 34, 1374-1376, 1963

(26) Letterer, E.

Allgemeine Pathologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959

(27) Leuthard, F.

Lehrbuch der physiol. Chemie, 14. Auflage, Walter De Gruyter und Co. Berlin 1961

(28) Maas, R.
Dermatol. Praxiserfahrungen mit Lasonil.
Berl. Med. 16, 132-134, 1965

(30) Matanić, V.

Zur percutanen Heparintherapie thrombophlebitischer Prozesse.
Med. Klin. 34, 1377-1383, 1963

(31) Mathies, H.

Zur Resorption von Phenylbutazonsalbe durch die Haut von Ratten und Menschen.
Arzneimittel-Forsch. 9, 805-809, 1963

(32) Peter, R.

Zur Anwendung der Hirudoidsalbe in der Klinik.
Med. Klin. 15, 546-547, 1955

(33) Pichotka, J. und K. Mayer

Experimentelle Untersuchungen über die percutane Wirksamkeit gerinnungshemmender Substanzen.
Arzneimittel-Forsch. 4, 277-282, 1954

(34) Piper, H.G. und G. Wiedemann

Zur Frage der Penetration des Heparins durch die gesunde Haut.
Arch. klin. exp. Derm. 211, 393-395, 1960

(35) Pozenel, H.

Der lokale Einfluß von Phenylbutazon auf das Ultraviolett-Erythem beim Menschen.
Arzneimittel-Forsch. 9, 809-812, 1963

(36) Roesner, J.

Klin. Erfahrungen mit Hirudoidsalbe.
Med. Welt 7, 299-301, 1959

(37) Sandritter, W., M. Huppert und G. Schlüter

Zur Frage der Fibrinolyse an experimentellen Gerinnungs- und Abscheidungsthromben.
Klin. Wschr. 14, 651-655, 1958

(38) Saegesser, M.

Das experimentelle Magengeschwür im Spiegelbild des Magenchemismus.
Schweiz. med. Wschr. 9, 200-203, 1955

(39) Schedel, F.

Über den Versuch einer Thromboembolieprophylaxe mit Hirudoidsalbe.
Dtsch. med. Wschr. 21, 685-687, 1952

(40) Schimert, G. und A. Struppler

Über die percutane Beeinflussung der Blutgerinnung.
Münchn. med. Wschr. 6, 278-283, 1951

(41) Schirmböck, J.

Ein Beitrag zur modernen antiphlogistischen Lokalbehandlung.
Med. Welt 46, 2495-2498, 1964

(42) Schmidt, G.

(a) Klinische Erfahrungen mit Hirudoid.
Ärztl. Wschr. 4, 92-94, 1952

(b) Über die Beeinflussung von Hämatomen durch Hirudoid.
Münchn. med. Wschr. 45, 2021-2022, 1959

(43) Sikorski, H.

Hyaluronidase und Heparinoide bei der Behandlung entzündlicher Stauungen.
Z. Haut- und Geschl.-Kr. 31, 2225-2229, 1961

(44) Schönfeld, W. und W. Schneider

Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
9. neubearbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1965

(45) Spohn, K. und G. Peschel

Kritische Betrachtungen zur percutanen Beeinflußbarkeit der Blutgerinnung durch Hirudoid.
Chirurg 22, 481-483, 1951

(46) Steinhoff, H.

Erfahrungen über die percutane Anwendung von Butazolidin.
Ther. d. Gegenw. 9, 1056-1061, 1963

(47) Stüttgen, G. und H. Brüster

(a) Zur Beeinflussung der physiologischen Gerinnungszeiten und des Klärfaktors durch Ganzeinreibung mit Heparin und Heparinoid-salben.
Derm. Wschr. 141, 97-102, 1960

(b) Der Einfluß cutan applizierter Hyaluronidase auf Thrombin-Inhibitor und Klärfaktor des menschlichen Plasmas.
Arch. exp. Derm. 210, 27-33, 1960

(48) Stüttgen, G., H. Miebach und Ch. Rauscher

Zur Einwirkung einer lokalen großflächigen Anwendung von Cortisonderivaten und Heparin auf die menschlichen Bluteosinophilen.
Derm. Wschr. 142, 1313-1319, 1960

(49) Stüttgen, G. und H. Weidenbach

Zur Frage der Beeinflussung der percutanen Heparinresorption.
Derm. Wschr. 126, 1164-1168, 1952

(50) Stüttgen, G., H. Brüster und W. Schulgen

Zum Nachweis lokaler und allgemeiner Wirkungen von Heparin und Heparinoid-Salben.
Arzneimittel-Forsch. 7, 723-727, 1962

(51) Taller, J.

Butazolidinsalbe in der chirurg. Ambulanz.
Landarzt 13, 574-575, 1964

(52) Tronnier, H.

Bestimmung der Hautfarbe unter besonderer Berücksichtigung der Erythem- und Pigmentmessung.
Strahlentherapie 121, 392-404, 1963

(53) Weber, A.

Die percutane Anwendung von Butazolidin in der chirurg. Praxis.
Dtsch. med. J. 2, 58-59, 1964

(54) Wilhelmi, G. und R. Pulver

Untersuchungen zur Frage eines peripheren Angriffspunktes des Pyrazol bei der antiphlogistischen Wirkung.
Arzneimittel-Forsch. 4, 221-224, 1955

(55) Witte, S. und Bressel, D.

Thrombininhibitoranstieg im Blut nach percutaner Heparinoidanwendung.
Klin. Wschr. 10, 501, 1960

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W. Schneider, dem Direktor der Universitäts-Hautklinik Tübingen, und Herrn Professor Dr. med. H. Tronnier, der mir das Thema der Arbeit überließ und durch seine freundliche Unterstützung und Hinweise die Untersuchungen förderte.

Lebenslauf

Am 1.12.1939 wurde ich, Georg Economou, in Sigmaringen als zweites Kind des Dr. med. Evangelos Economou und seiner Ehefrau Margarete, geb. Kraemer, geboren. Ich habe die griechische Staatsangehörigkeit.

Von 1945 bis 1951 besuchte ich die Grundschule in Athen danach bis 1957 die Nationale Lehranstalt von Anawryta bei Athen, wo ich im Juni 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1957 begann ich mein Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Ich bestand hier 1959 das Vorphysikum, 1962 das Physikum und am 7. April 1966 die ärztliche Prüfung.